ITCM.xls una hoja de cálculo Excel para el metaanálisis de comparaciones indirectas y mixtas – MANUAL DE USUARIO

Aurelio Tobías (1), Ferrán Catalá-López (2,3)

1. Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA). Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Barcelona. España.
2. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.
3. Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Valencia. España.

Dirección de contacto:

Aurelio Tobías

Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua (IDAEA)

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)

C/ Jordi Girona 18-26

08034 Barcelona

Telf.: 934006100

e-mail: aurelio.tobias@idaea.csic.es

http://metaanalisisenred.weebly.com/

COMPARACIONES INDIRECTAS Y MIXTAS

Comparaciones indirectas

A partir de una revisión sistemática con metaanálisis de comparaciones directas podemos determinar cuanto mejor es un tratamiento B respecto a un tratamiento A ($\theta_{AB,\ directa}$), y cuanto mejor es un tratamiento C respecto al mismo comparador A ($\theta_{AC,\ directa}$). En ausencia de estudios que presenten comparaciones directas de B respecto a C, es posible establecer una comparación indirecta y obtener una estimación de la medida del efecto ($\theta_{BC,\ indirecta}$), como la diferencia entre las dos comparaciones directas (Tabla 1). Este tipo de comparaciones indirectas también se suele denominar como *comparaciones indirectas ajustadas* o método de *Butcher*[1].

Comparaciones mixtas

Asimismo, cuando se dispone de evidencia de estudios que presentan metaanálisis de comparaciones directas de B respecto a C ($\theta_{BC,\ directa}$), es posible combinar la evidencia directa e indirecta ($\theta_{BC,\ indirecta}$) en una comparación mixta ($\theta_{BC,\ mixta}$), como un promedio ponderando por el inverso de sus respectivas varianzas[2] (Tabla 1).

Condiciones de aplicación

Es importante remarcar que la evidencia indirecta es de carácter observacional, pudiendo presentar serios problemas de validez interna[3], por lo que se requieren unas condiciones básicas de aplicación. La primera es la **transitividad**, cuando los estudios donde se comparan de forma directa el tratamiento B con A y el tratamiento C con A son comparables por no diferir en relación a la distribución de factores modificadores del efecto. El no cumplimento de la condición de **transitividad** puede producirse especialmente cuando se comparan tratamientos *antiguos* respecto a tratamientos *nuevos* debido a que pueden existir variables no observadas que pueden diferir entre las comparaciones, si bien es posible identificar a priori posibles factores modificadores del efecto y comparar sus distribuciones. También es posible que no se cumpla cuando los tratamientos han sido estudiados en indicaciones terapéuticas diferentes. Diversos autores[4] formulan la condición de **transitividad** diciendo que si los

estudios que comparan A con C no tienen un brazo B y los estudios que comparan A con B no tienen un brazo C, puede considerarse que los brazos B o C han sido excluidos debidos al azar. De este modo, la **transitividad** no se cumplirá si la elección del grupo comparador A está asociado con el efecto relativo de las intervenciones. Esto pone de manifiesto la importancia de esta condición, ya que la elección de los tratamientos que se evalúan en los estudios son raramente elegidos al azar.

Además debe existir **consistencia** entre la evidencia procedente de comparaciones directas e indirectas (Tabla 1). Es decir, cuando podemos considerar que $\theta_{BC,directa}$ es igual, o similar, a $\theta_{BC,\ indirecta}$. Su diferencia pueden cuantificarse a través de un factor de inconsistencia, FI = $\theta_{BC,\ directa} - \theta_{BC,\ indirecta}$, y a utilizar una prueba Z para comprobar si FI = 0 (hipótesis nula de **consistencia**) y/o calcular el intervalo de confianza para FI[1]. Es importante remarcar que la combinación de estimaciones inconsistentes procedentes de distintas fuentes puede proporcionar resultados sesgados que dejan de tener validez en los procesos de toma de decisiones. Al igual que sucede con la condición de **transitividad**, los estudios individuales combinados en las comparaciones directas e indirectas no deben presentar diferencias en relación a la distribución de los factores modificadores del efecto para que los resultados sean consistentes. Del mismo modo, la ausencia de tratamientos en un estudio debe ser aleatorio o haberse producido al azar.

EJEMPLO PRACTICO CON LA HOJA DE EXCEL ITMC.xls

Consideraciones prácticas

Se ha implementado el cálculo de comparaciones indirectas y mixtas, por el método de Butcher[1], junto al factor de inconsistencia en una hoja de cálculo Excel protegida, con fórmulas, objetos visuales (botones) y programación en VBA (Visual Basic for Applications) tanto de los objetos como de la propia hoja. Su funcionamiento se ha validado bajo distintos entornos de Windows y versiones de MSOffice, funcionando siempre correctamente. Aunque dependiendo de la versión de MSOffice, puede que el usuario necesite deshabilitar el uso de macros en Excel (véase

http://office.microsoft.com/es-mx/powerpoint-help/habilitar-o-deshabilitar-macros-en-documentos-de-office-HA010031071.aspx - BM12). Esta hoja se puede descargar de forma gratuita en cualquiera de las siguientes dirección Web: http://metaanalisisenred.weebly.com/excel.html o bien solicitándola por correo electrónico a los autores (aurelio.tobias@gmail.com o ferran_catala@hotmail.com).

Ejemplo para comparaciones indirectas

Para ilustrar el uso de la hoja de cálculo se utilizan datos de un reciente metaanálisis en red sobre intervenciones coronarias percutáneas para la enfermedad coronaria no aguda[5]. Los autores muestran en primera instancia, a partir de un metaanálisis de comparaciones directas combinando los resultados de 3 ensayos clínicos, un mayor menor de revascularización en los pacientes tratados con stents convencionales (BMS) respecto los pacientes tratados con terapia médica (comparación identificada como B vs. A en la hoja de cálculo, con Riesgo Relativo=0,78; Intervalo de Confianza del 95%=[0,58 – 1,05]). Mientras que a partir de otro metaanálisis de comparaciones directas para 7 ensayos clínicos muestran un mayor riesgo de revascularización para pacientes con con angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) respecto, de nuevo, la terapia médica (comparación identificada como C vs. A con RR=1,08; IC95%=[0,74 – 1,56]).

Asumiendo siempre el cumplimiento de la condición de **transitividad**, podemos obtener una comparación indirecta entre ambos tratamientos, BMS vs. PTCA, desde el momento en que ambos se comparan en sus respectivos metaanálisis con el mismo comparador común, terapia médica. Al abrir la hoja de cálculo, en primer lugar hay que elegir la medida del efecto que se desea utilizar (Figura 1), en este ejemplo es el Riesgo Relativo (RR) ubicado la columna de variables de respuesta de tipo binario (revascularización si/no).

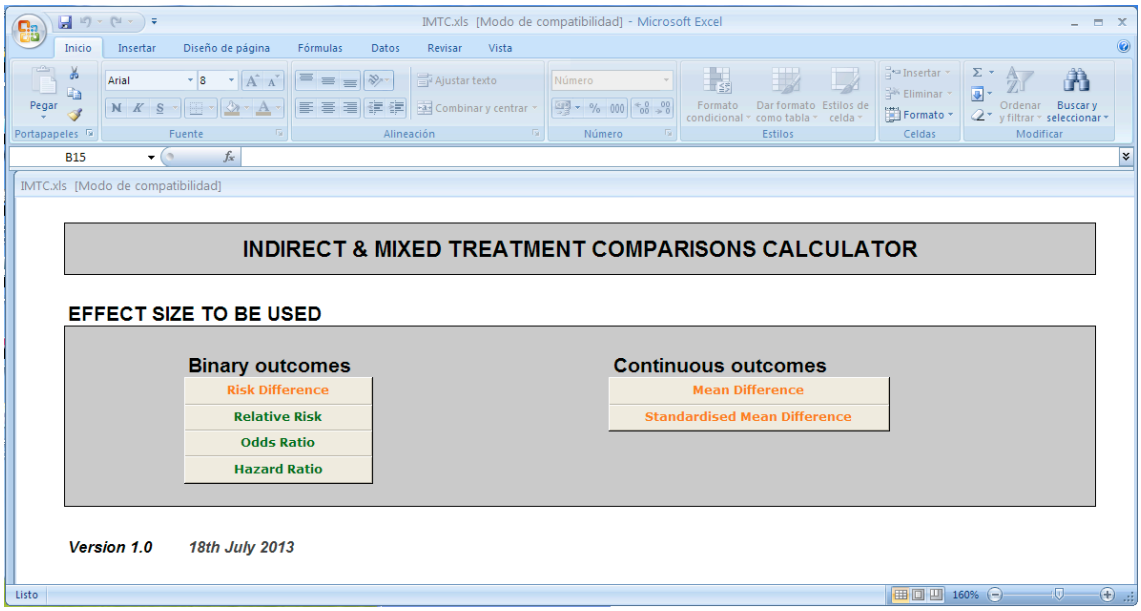


Figura 1. Menú principal de la hoja Excel.

A continuación, en el cuadro superior para el cálculo de comparaciones indirectas, ha que introducir los resultados procedentes de los metaanálisis de comparaciones directas anteriormente mencionados (Figura 2). Los resultados muestran dos posibles comparaciones indirectas, dependiendo del tratamiento que fijemos a priori como comparador, BMS vs. PTCA (identificada como B vs. C) o bien PTA vs. BMS (identificada como C vs. B). En el primer caso, se observa un menor riesgo de revascularización en pacientes con BMS vs. PTCA (RR=0,72; IC95%=[0,45 – 1,16]). Lógicamente, en el segundo caso es la comparación inversa, que muestra un mayor riesgo de revascularización en pacientes con PTCA vs. BMS (RR=1.38; IC95%=[0,86 – 2,23]). Aunque para ambas comparaciones se observa que no existe una diferencia estadísticamente significativa (p=0,1808).

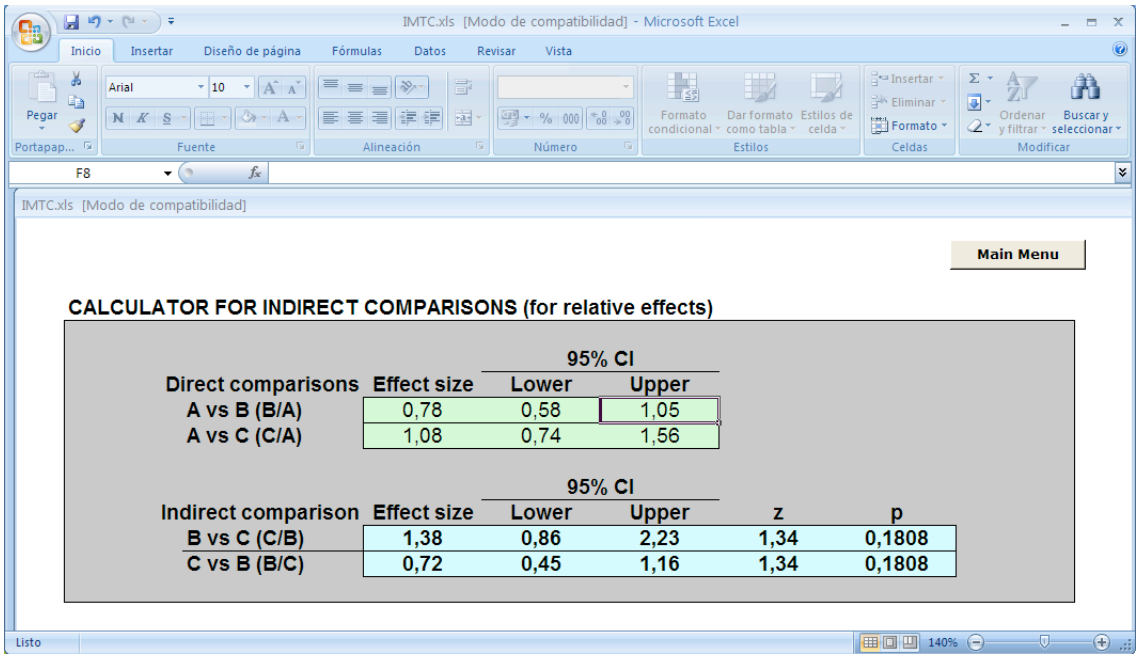

IMTC.xls [Modo de compatibilidad] - Microsoft Excel
Main Menu
CALCULATOR FOR INDIRECT COMPARISONS (for relative effects)
95% CI
Direct comparisons Effect size Lower Upper
A vs B (B/A) 0,78 0,58 1,05
A vs C (C/A) 1,08 0,74 1,56
95% CI
Indirect comparison Effect size Lower Upper z p
B vs C (C/B) 1,38 0,86 2,23 1,34 0,1808
C vs B (B/C) 0,72 0,45 1,16 1,34 0,1808

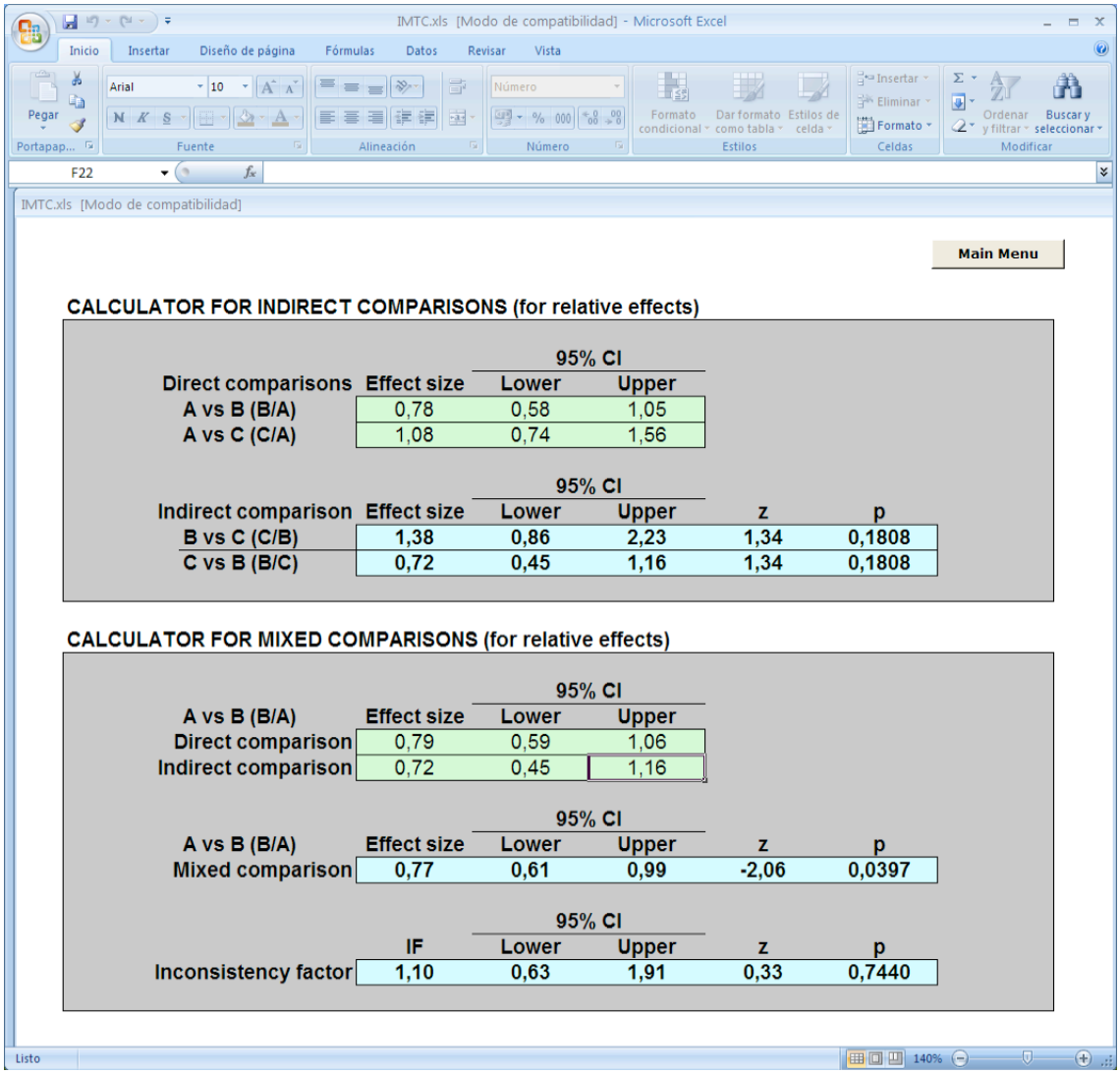
Figura 2. Cálculo de comparaciones indirectas con la hoja Excel. Los datos de las comparaciones directas (A vs. B, y A vs. C) se deben entrar de forma manual (Riesgo Relativo, e intervalo inferior y superior del limite del confianza del 95%).

Nota al pie: Los datos de ambas comparaciones directas serían calculados con otro software para metanálisis de comparaciones directas [2, 3] o bien obtenidos directamente de la revisión publicada [8].

Ejemplo para comparaciones mixtas

En el mismo estudio[5], los autores también encontraron 3 estudios donde se comparaba de forma directa BMS vs. PTMA. El resultado de este metaanáalisis de comparaciones directas mostraba asimismo una disminución del riesgo de revascularización en los pacientes con BMS (RR=0,79; IC95%=[0,59 – 1,06]). La comparación mixta, resultante de combinar la evidencia indirecta del apartado anterior con la nueva evidencia directa, se puede realizar introduciendo los datos de ambos tipos de comparaciones en el cuado inferior para comparaciones mixtas (Figura 3). Es importante destacar que los resultados que el usuario debe introducir han ser coherentes en cuanto al orden del tratamiento de interés y el tratamiento que se utiliza como comparador, que para ser consistentes con los autores del ejemplo[5] será BMS vs. PTCA. El resultado de la comparación mixta indica que de nuevo hay un menor riesgo de revascularización en pacientes con BCM vs. PTCA (RR=0,77; IC95%=[0,61 – 0.99]), aunque ahora esta reducción del riesgo si que resulta estadísticamente significativa (p=0,0397). La hoja de cálculo también cuantifica el factor de **consistencia**, en el caso del RR en términos relativos, junto a su intervalo de confianza del 95% y la

prueba Z para **consistencia**. El resultado indica que hay evidencia para no rechazar la hipótesis nula de **consistencia** entre ambos tipos de comparaciones (p=0,7440), por lo que estadísticamente la comparación mixta es consistente.



IMTC.xls [Modo de compatibilidad]

Main Menu

CALCULATOR FOR INDIRECT COMPARISONS (for relative effects)

Direct comparisons	Effect size	95% CI Lower	95% CI Upper
A vs B (B/A)	0,78	0,58	1,05
A vs C (C/A)	1,08	0,74	1,56

Indirect comparison	Effect size	95% CI Lower	95% CI Upper	z	p
B vs C (C/B)	1,38	0,86	2,23	1,34	0,1808
C vs B (B/C)	0,72	0,45	1,16	1,34	0,1808

CALCULATOR FOR MIXED COMPARISONS (for relative effects)

A vs B (B/A)	Effect size	95% CI Lower	95% CI Upper
Direct comparison	0,79	0,59	1,06
Indirect comparison	0,72	0,45	1,16

A vs B (B/A)	Effect size	95% CI Lower	95% CI Upper	z	p
Mixed comparison	0,77	0,61	0,99	-2,06	0,0397

	IF	95% CI Lower	95% CI Upper	z	p
Inconsistency factor	1,10	0,63	1,91	0,33	0,7440

Figura 3. Cálculo de comparaciones mixtas con la hoja Excel. Los datos de las comparaciones directas e indirectas (B vs. C) se deben entrar de forma manual (Riesgo Relativo, e intervalo inferior y superior del limite del confianza del 95%).

Nota al pie: Los datos de la comparación indirecta podrían ser calculados utilizando la calculadora anterior para comparaciones indirectas (Figura 2), mientras que los datos para la comparación directas serían calculados con otro software para metanálisis de comparaciones directas [2, 3] o bien obtenidos directamente de la revisión publicada [8].

Limitaciones

La principales limitaciones prácticas en el uso del método de Butcher[1] implementado en esta hoja de cálculo radican en:

i) Su aplicación al análisis de una red mas extensa de los tres tratamientos que presentamos en el ejemplo, implica un aumento exponencial del numero de cálculos realizar a través de la propia hoja. En este caso, la solución habitual consiste en utilizar modelos de metaregresión, a partir de macros disponibles en programas estadísticos de carácter general, como Stata[6] o R[7].

ii) El método de Butcher[1] sólo es aplicable al metaanálisis de ensayos de dos brazos. En caso de tener ensayos con más de dos brazos, es recomendable utilizar modelos de metaregresión multivariante[8]. Por último, en cualquiera de las dos situaciones anteriores puede resultar difícil la valoración de la condición de **consistencia** estadística de forma global. Para lo cual, de nuevo, es recomendable utilizar modelos de inconsistencia, como los de Lumley[9] o Lu y Ades[4] con metaregresión multivariante.

Agradecimientos

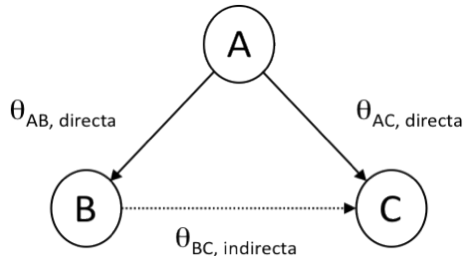
A Antonio Segura, de Isislan Servicios Informáticos S.L., por su inestimable ayuda con la programación de la hoja de cálculo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50: 683-91.
2. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23: 3105-24.
3. Baker SG, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: if A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? BMC Med Res Methodol. 2002; 2: 13. Erratum in: BMC Med Res Methodol. 2003; 3:23.
4. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. J Am Stat Assoc 2006; 101: 447-59.
5. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, Nallamothu BK, Kent DM. ercutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet 2009; 373: 911-8. Erratum in: Lancet 2009; 374: 378.
6. Harbord RM, Higgins JPT. Meta-regression in Stata. Stata Journal 2008; 8: 493-519.
7. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. J Stat Soft 2010; 36.
8. Salanti G, Dias S, Welton NJ, Ades AE, Golfinopoulos V, Kyrgiou M, Mauri D, Ioannidis JP. Evaluating novel agent effects in multiple-treatments meta-regression. Stat Med 2010; 29: 2369-83.

Tabla 1. Descripción gráfica y formulación implementada en la hoja de Excel para comparaciones indirectas y mixtas [4].

Comparación indirecta entre B y C



Efecto indirecto:

$$\theta_{BC,\ indirecta} = \theta_{AC,directa} - \theta_{AB,directa}$$

con IC 95%:

$$\theta_{BC,\ indirecta} \pm 1{,}96 \times s[\theta_{BC,\ indirecta}]$$

Donde:

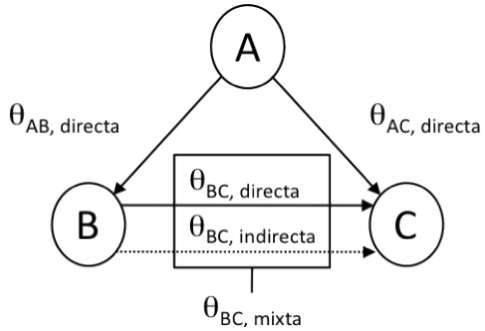
$$S^2[\theta_{AC,directa}] = ((IC_{superior} - IC_{inferior})/3{,}92))^2$$

$$S^2[\theta_{AB,directa}] = ((IC_{superior} - IC_{inferior})/3{,}92))^2$$

$$S^2[\theta_{BC,indirecta}] = s^2[\theta_{AC,directa}] + S^2[\theta_{AB,directa}]$$

$$S[\theta_{BC,indirecta}] = \sqrt{(S^2[\theta_{BC,indirecta}])}$$

Comparación mixta entre B y C



Efecto mixto:

$$\theta_{BC,mixta} = \frac{\left(\theta_{BC,directa} \times \frac{1}{S^2[\theta_{BC,directa}]}\right) + \left(\theta_{BC,indirecta} \times \frac{1}{S^2[\theta_{BC,indirecta}]}\right)}{\left(\frac{1}{S^2[\theta_{BC,directa}]} + \frac{1}{S^2[\theta_{BC,indirecta}]}\right)}$$

con IC 95%:

$$\theta_{BC,\ mixta} \pm 1{,}96 \times s[\theta_{BC,\ mixta}]$$

Donde:

$$S^2[\theta_{BC,directa}] = ((IC_{superior} - IC_{inferior})/3{,}92))^2$$

$$S^2[\theta_{BC,mixta}] = \frac{1}{\left(\frac{1}{S^2[\theta_{BC,directa}]} + \frac{1}{S^2[\theta_{BC,indirecta}]}\right)}$$

$$s[\theta_{BC,mixta}] = \sqrt{(S^2[\theta_{BC,mixta}])}$$

θ: medida del efecto en escala aditiva (diferencia absoluta del riesgo (DR), logaritmo del riesgo relativo (log(RR)), logartítmo de la razón de odds (log(OR)), diferencia de medias (wmd) o diferencia de medias estandarizadas (smd))

S^2: varianza de la medida del efecto; **s**: error estándar de la medida del efecto; **IC**: intervalo de confianza.